Lane Medical Library

Ueber einen Fall von Ikterus, anschliessend an Neosalvarsaninjektion

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Von

Joachim Brock
aus Berlin

Tag der Promotion: 5. Juni 1919

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

1919

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. **His**

Referenten: Prof. Dr. **Kraus**

Prof. Dr. **Brugsch**

Im folgenden soll über einen Fall von mittelschwerem Ikterus berichtet werden, der bei einem Patienten, bei welchem eine Gonorrhoe, ein Ulcus molle und möglicherweise eine (seronegative) Frühlues vorlag, in den ersten 24 Stunden nach einer intravenösen Neosalvarsaninjektion auftrat und sich in etwa 6 Wochen zurückbildete.

Krankengeschichte.

Es handelt sich um den 25jährigen Musiker H. W.

Anamnese: Vater an Schwindsucht gestorben, sonst Familienanamnese belanglos. Patient hat 20—30 Zigaretten täglich geraucht, kein Alkoholabusus. In der Jugend einmal „Magenkrämpfe" gehabt, vor 4 Monaten Grippe.

Patient will seit mehreren Monaten Geschlechtsverkehr mit derselben Frauensperson gehabt haben, das letzte Mal etwa 5—6 Wochen vor der venerischen Erkrankung. Diese sei aufgetreten etwa 2 Tage nach dem (einmaligen) Verkehr mit einer anderen Person. Symptome einer frischen Gonorrhoe. Nach etwa 4 Tagen Aufsuchen eines Arztes und Aufnahme im Krankenhaus Nordend (Berlin-Niederschönhausen), wo er vom 14.—28. II. 19 blieb. Nach der liebenswürdig erteilten Auskunft des leitenden Arztes, Herrn San. Rat Dr. Dosquet, bestand außer den Symptomen einer Skabies und einer frischen Gonorrhoe ein daumennagelgroßes Geschwür mit aufgeworfenem Rand und hartem Grund am Dorsum des Penis, am äußeren Praeputial-

blatt. Inguinaldrüsen indolent. Spirochaetenuntersuchung und Seroreaktion wurden nicht angestellt. Der Schanker wurde als ein Primäraffekt aufgefaßt und am 17. II. exzidiert. Ferner (außer einer Krätzekur und der Gonorrhoebehandlung) 6 Sublimatspritzen à 0,01 und am 17. II. Dos. III Neosalvarsan (hinterher schmerzhafte Schwellung des betreffenden Armes: Perforation der Vene?) Am 28. II. verläßt der Patient eigenmächtig die Klinik und erscheint am 1. III. zur poliklinischen Sprechstunde der Universitätshautklinik. Aus dieser wird er mit der Diagnose „Ulcus molle und Gonorrhoe" der Klinik zur Aufnahme überwiesen.

Status (am 1. III. 19). Mittelgroßer, gut gebauter Mann in mittlerem Ernährungszustand. Innere Organe o. B. Im oberen Drittel des rechten Oberschenkels befindet sich vorne innen eine zehnpfennigstückgroße schorfbedeckte Wunde. Leistendrüsen beiderseits mäßig vergrößert, einzeln palpabel, nicht druckschmerzhaft. Praeputium oedematös geschwollen, an der Stelle des Schankers eine 1 cm lange und ¼ cm breite frisch aussehende Excisionswunde. Auf Druck entleert sich reichlich Eiter aus der Harnröhre. Die am 2. III. angestellte Seroreaktion ist negativ.

Diagnose: Gonorrhoe, Ulcus molle (Abklatschschanker am rechten Oberschenkel) und Lues I.

Behandlung und Verlauf. Uebliche Injektionsbehandlung der Gonorrhoe, am 22. III. wegen Epididymitis ausgesetzt; am 23. u. 26. III. Arthigon. 4 Salicylquecksilberspritzen am 7., 13., 16., 24. III. Die Operationswunde am Penis wird nach etwa 14 Tagen gangraenös. Am 14. III. intravenöse Injektion von Dos. II Neosalvarsan. In der darauf folgenden Nacht entsteht ein Ikterus, der von mäßigem Fieber begleitet ist. (Abendtemperaturen am 15. III. 37,5°, am 16. III. 38,5°, Abfallen bis zum 19. März, dann wieder langsames Ansteigen.) Leber und Milz sind vergrößert und palpabel. Da sich der Zustand eher ver-

schlimmert, am 28. III. Verlegung auf die II. medizinische Klinik.

Hier ist in den ersten 3 Tagen wegen starken Erbrechens eine genauere Untersuchung unmöglich. Es besteht leichtes Fieber und ein starker Ikterus (Skleren gelbbraun verfärbt). Dann Besserung des Befindens und Absinken der Temperatur zur Norm. Rachen- und Brustorgane o. B. Blutdruck 90/60 mm. Die Leber ist, 4 cm rechts vom Sternalrand gemessen, 14½ cm lang. Milz perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Der Urin enthält ein wenig Albumen, ferner Urobilin und viel Bilirubin. Der Stuhl ist gelbbraun und enthält Gallenfarbstoff. Leusin und Tyrosin tritt nicht im Urin auf. Die Leber schwillt nach den ersten Tagen stark ab und wird dann nicht mehr kleiner. Die Seroreaktion (5. IV. 19) bleibt negativ. Unter der üblichen Therapie klingt der Ikterus allmählich ab, so daß der Patient am 14. IV. zum ersten Male aufsteht und am 23. IV. auf die Hautklinik zurückverlegt wird (Gonorrhoe noch floride).

Das Geschwür am Oberschenkel erweist sich als vergrößert und schmutzig-eitrig belegt: Ulcus molle serpiginosum. Behandlung mit Chlorzink und Jodoform, unter der es abheilt. Außer der Behandlung der Epididymitis mit Arthigon findet eine Quecksilberbehandlung statt. Am 24. IV. 0,05, am 27. IV. und 5. V. 0.1 Hydrargyr. salicyl. intramuskulär. Wegen Auftretens eines Infiltrates und wegen der Empfindlichkeit des Patienten ab 7. V. Schmierkur. 6. V. Seroreaktion nach Wassermann u. Sachs-Georgi negativ. 15. V. Ulcera mollia völlig verheilt. Leistendrüsen mäßig hart, mäßig vergrößert, einzeln palpabel, indolent. Keine luetischen Symptome. Leberbefund regelrecht.

Da wir auf Grund von Anamnese, Beginn und Verlauf des Falles andere Lebererkrankungen wie chronische Chole-

cystitis (Gallensteinanfall), Weilsche Krankheit usw. ausschließen können, so bleiben theoretisch zur Erklärung des Ikterus drei Möglichkeiten: Er kann Symptom einer gewöhnlichen katarrhalischen Cholangitis gewesen sein, er kann zweitens durch das luetische Virus oder drittens durch das Neosalvarsan bezw. Abbaustufen desselben hervorgerufen worden sein. Momente, welche für eine Cholangitis catarrhalis sprechen würden (Diätfehler, Erkältung usw.) fehlen in der Anamnese. Wichtiger ist das Fehlen von gastrointestinalen Prodromalerscheinungen, wie sie dem Auftreten eines „katarrhalischen Ikterus" vorauszugehen pflegen (Appetitlosigkeit, Magendruck, Uebelkeit, Obstipation o. ä.). In unserem Falle tritt der Ikterus vielmehr aus völligem Wohlbefinden heraus auf. Zweifellos würde man ihn trotzdem auf eine katarrhalische Cholangitis zurückführen, wenn keine andere Deutung des Falles m ö g l i c h wäre. Wie wir später sehen werden, liegt aber eine andere Deutung in der Tat viel näher.

Wie steht es mit der zweiten Möglichkeit? Das Interessante an unserem Falle ist ja gerade, daß möglicherweise gar keine Lues vorliegt (Sicherheit in dieser Hinsicht könnte natürlich nur die fernere Beobachtung des Patienten geben). Für die Annahme einer L u e s spricht der Eindruck des ersten behandelnden Arztes sowie der etwas verdächtige Drüsenbefund. Allerdings könnte diese nicht dem von dem Patienten angeschuldigten Geschlechtsverkehr (angeblich eine Woche vor der Aufnahme im Krankenhaus Nordend, also etwa am 7. II. 19), bei dem er sich wahrscheinlich die Gonorrhoe und das Ulcus molle geholt hat, zur Last gelegt werden. Dagegen käme als Infektionsquelle der letzte Verkehr mit seiner dann aufgegebenen „Freundin" in Betracht, welcher 5—6 Wochen früher stattgefunden haben soll. Man müßte dann die Annahme machen, daß der Primäraffekt dem Patienten unbemerkt geblieben sei,

bis er ihn sich mit Streptobazillen sekundär inficierte. Den negativen Ausfall der Seroreaktion am 2. III. 19 sowie das Ausbleiben anderer luetischer Symptome könnte man mit der antisyphilitischen Therapie im Krankenhaus Nordend erklären. Sicher ausschließen läßt sich die Möglichkeit einer luetischen Infektion jedenfalls nicht. Und es erhebt sich deshalb die Frage, ob der Ikterus denn überhaupt auf luetischer Basis entstanden sein könnte.

Das Auftreten eines Ikterus im Frühstadium der Lues — Ikterus syphiliticus praecox — ist ein nicht allzu seltenes Vorkommnis. Seine Pathogenese ist noch strittig: sowohl die Genese im engeren Sinne als auch die Rolle, welche die Spirochaete pallide dabei spielt. Was den ersten Punkt betrifft, so kommen, wie bei jedem Ikterus, zwei Möglichkeiten in Frage. Der Uebertritt der Galle in die Lymphbahn (bezw. ins Blut direkt) kann die Folge einer Gallenstauung sein, oder er kann auf einer primär fehlerhaften Absonderung infolge Schädigung des secernierenden Parenchyms beruhen (Paracholie). Eine Gallenstauung braucht nicht das ganze System zu betreffen, wie es bei Verschluß des Ductus hepaticus oder coledochus der Fall ist, der Uebertritt der Galle ins Blut kann sich vielmehr auf einzelne Bezirke beschränken, in denen die feinsten Gallengänge durch Gallenthromben (Eppinger) verstopft sind. Für den Ikterus syphiliticus praecox ist die Annahme gemacht worden, daß ein luetisches „Enanthem" diese Verstopfung herbeiführte. Doch hat diese Vorstellung etwas recht gezwungenes, und es spricht viel mehr dafür, daß eine Schädigung der Leberzellen durch das luetische Virus dem Ikterus zugrunde liegt. Die Frage ist nur die, ob es sich dabei um eine toxische Fernwirkung handelt, wie es z. B. Buschke[1]

---

1. Vergl. Buschke, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 6; Buschke

annimmt, oder ob man eine Ansiedelung der Spirochaeten in der Leber selber anzunehmen hat. Buschke stützt seine Meinung hauptsächlich darauf, daß in den zur Obduktion gekommenen Fällen von luetischer akuter gelber Leberatrophie (welche in etwa 10 % der Fälle den Augsang des Ikterus syphiliticus praecox bildet) nie Spirochaeten in der Leber nachgewiesen wurden und daß auch Impfversuche keinen Erfolg hatten (während Neisser bei der experimentellen Affensyphilis auch in anscheinend gesunden Lebern Spirochaeten nachgewiesen hat). Und da der Ikterus im Frühstadium der Krankheit auftritt — meist nach, während oder vor dem Auftreten eines Exanthems —, wo der Körper also unter einer massiven Toxinwirkung steht, so ist die Vorstellung, daß das in der Blutbahn kreisende Syphilisvirus die Leberzellen erkranken läßt, ja nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Der Galaktosurie, die Neugebauer durch einschlägige Prüfungen bei 75 % seiner unbehandelten Frühsyphilitiker nachwies, liegt ja sicher dieser Schägungsmodus zugrunde. Andererseits muß man, wenn an der Vorstellung festgehalten werden soll, daß die tertiärluetischen Erscheinungen durch in loco zurückgebliebene Spirochaeten hervorgerufen werden. doch annehmen, daß sich diese auch im Sekundärstadium schon in der Leber ansiedeln können. Und den negativen Spirochaetenbefund bei der luetischen Leberatrophie könnte man durch die Annahme erklären, daß die Spirochaeten bei der akuten Autolyse des Organs, zu der sie ja sicher nur den Anstoß geben, selber umkommen. Welche von beiden Annahmen die richtige ist, läßt sich vorläufig nicht entscheiden.

Klinisch sind für den Ikterus syphiliticus praecox besonders folgende Momente charakteristisch: 1. Abwesenheit

---

und Michael, Berl. klin. Wochenschr. 1914 Nr. 51; Michael, Arch. f. Dermat. Bd. 120, Heft 3.

einer anderen Aetiologie, 2. Auftreten im Frühstadium der Lues, gewöhnlich bei ihrer Generalisation, 3. Coinsidenz mit anderen luetischen Symptomen (zum mindesten positive Seroreaktion), 4. günstige Beeinflussung durch eine spezifische Therapie. Von diesen Anforderungen würde unser Fall nur die zweite erfüllen, aber dies an sich wäre schließlich genug, um die Annahme eines syphilitischen Ikterus wenigstens möglich zu machen. Denn es sind in der Tat Fälle bekannt, wo ein Ikterus als erstes Symptom einer generalisierten Lues, gewissermaßen als Aequivalent eines Exanthems, auftrat. Was aber sehr gegen diese Möglichkeit spricht, sind zwei andere Momente. Erstens das Verhältnis des Ikterus zu der antiluetischen Therapie. Will man ihn überhaupt als syphilitisch auffassen, so käme angesichts seines plötzlichen Auftretens in den ersten 24 Stunden nach einer Salvarsaninjektion überhaupt nur die Annahme einer „spezifischen Herdreaktion" in Frage, wie sie an der Haut als Herxheimersche Reaktion bekannt ist. Das Auftreten einer solchen ist aber mehr als unwahrscheinlich, da der Patient doch in den voraufgegangenen vier Wochen (sowohl im Krankenhaus Nordend wie in der Hautklinik) mehrfach antiluetisch behandelt worden war. Und ferner würde es zum Bilde eines syphilitischen Ikterus nicht passen, daß er sich weiter verschlimmerte, obwohl zu der Depotwirkung der kurz zuvor erhaltenen Quecksilbersalicylinjektionen die Wirkung zweier weiterer Hg.-Spritzen kam, die der Patient nach dem Auftreten der Gelbsucht erhielt. Noch unvereinbarer mit der Annahme eines Ikterus syphiliticus praecox ist schließlich ein zweites Moment, die negative Seroreaktion. Wegen ihr allein müßte man die Annahme eines syphilitischen Ikterus fallen lassen.

So bliebe noch die dritte Möglichkeit, daß der Ikterus eine Folge der Neosalvarsaninjektion war. Diese Frage können wir aber nicht entscheiden, ohne uns zuvor mit der

Frage der Salvarsanschäden überhaupt zu befassen, damit wir wissen, was für Möglichkeiten hier überhaupt vorliegen. Wir wollen deshalb zuerst die wichtigsten Unterlagen besprechen, die uns experimentelle Pharmakologie und Toxikologie, Klinik und pathologische Anatomie zum Verständnis dieser Frage an die Hand geben, und uns dann erst dem speziellen Problem des „Salvarsanikterus" zuwenden.

Salvarsan ist eine synthetische organische Arsenverbindung, seine Hauptwirkung wahrscheinlich eine Arsenwirkung. Wir müssen deshalb von der Pharmakologie des Arsens ausgehen.

Die wichtigsten anorganischen Arsenverbindungen sind hypothetische arsenige Säure $\overset{III}{As}(OH)_3$, von der in fester Form nur ihr Anhydrit $\overset{III}{As_2}O_3$ (der sogen. Arsenik) bekannt ist, und die Arsensäure $O\overset{V}{As}(OH)_3$. Arsenwirkung ist letzten Endes wahrscheinlich Wirkung der Anionen dieser beiden Säuren: $\overset{III}{As}O_3$ und $\overset{V}{As}O_4$. Pharmakologisch kommt wegen ihrer bedeutend höheren Wirksamkeit besonders die arsenige Säure in Betracht. Wie verhält sich nun diese im tierischen Organismus? Bei interner Darreichung ist ihre Resorption, Ausscheidung und Speicherung augenscheinlich individuell außerordentlich verschieden. Die unresorbiert mit den Faeces wieder ausgestoßene Menge kann 15—95 % betragen. In jedem Falle ist sie am größten bei Darreichung in fester Form als Arsenik. Als Ausscheidungsorgan für den resorbierten Anteil kommt der Darm kaum in Betracht, die Hauptmenge gelangt mit dem Harn zur Ausscheidung. Im allgemeinen wird aber ein kleinerer oder größerer Teil des Arsens im Körper zurückgehalten. Bei parenteraler Zuführung findet r e g e l m ä ß i g Retention statt. Denn es wird a l l e s resorbiert und mit dem Kot höchstens 3—4 %, mit dem Urin etwa

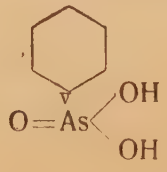
10—25 % ausgeschieden, so daß Retentionwerte von mindestens 75 % der Einfuhr zur Regel gehören. Bei chronischer Verfütterung steigender Mengen — besonders von festem Arsenik — erfahren die von der Dünndarmschleimhaut resorbierten Mengen im allgemeinen allmählich eine relative Abnahme, wodurch ein gewisser Schutz gegen akute Vergiftungen gegeben ist.[2] Bei parenteraler Zufuhr findet dagegen keine „Gewöhnung" statt, eine allgemeine Immunität der Gewebszellen gegen Arsen tritt also nicht ein. Diese Tatsache ist sehr wichtig, denn sie beweist uns etwas weiteres: die im Körper zurückgehaltenen Arsenmengen müssen in den Organen in einer pharmakologisch unwirksamen Form gespeichert werden! Denn nur eine allgemeine Zellunempfindlichkeit gegen das Gift würde es begreiflich machen, daß der Organismus unter der pharmakologischen Depotwirkung seiner gespeicherten Arsenmengen stände, ohne Vergiftungssymptome zu zeigen. Da nun aber eine Steigerung der subcutanen Einzeldosis, welche in gar keinem Verhältnis zu den großen im Körper zurückgehaltenen Mengen steht, sofort Vergiftungssymptome auslöst, so ist damit eine solche Depotwirkung als unmöglich erwiesen. (Die chronische Arsenvergiftung beruht demnach wahrscheinlich auf einer dynamischen Cumulation.)

Als Ort der Arsenspeicherung kommt in erster Linie die Leber in Betracht (was für unser Problem natürlich besonders wichtig ist), in zweiter Linie Milz, Nieren, Muskeln, Knochen, Haut, Haare usw. (letztere beiden sind übrigens gleichzeitig auch Ausscheidungsorgane). Ueber die Art der Arsenspeicherung in diesen Organen weiß man nichts genaues. Es sei hier angeführt, was Heffter über

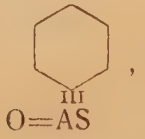
2. Vergl. Joachimoglu, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 79 (1916).

diese Frage am Ende einer diesbezüglichen Arbeit schreibt: „Will man auf Grund der Tatsachen eine Erklärung der Arsenbindung in der Leber versuchen, so kann man höchstens von Adsorption des Arsens durch die Lebereißweißkörper sprechen oder von einer mechanischen Affinität (Ostwald), also von einer Art chemischer Verwandtschaft, die gerade bei kollodialen Stoffen eine biologisch höchst bedeutsame Rolle spielt. Es läßt sich des weiteren aus den vorstehenden Versuchen schließen, daß gewisse Bestandteile der Leber, die sich wie Nukleoproteide verhalten, mit einem besonderen Selektionsvermögen (Spiro) für Arsenoxyde begabt sind." („Studium über das Verhalten des Arsens im Organismus", Arch. intern. de Pharmakolog. et de Therap. 1905.)

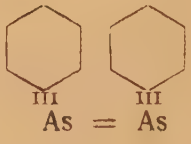
Die Muttersubstanz der synthetischen organischen Arsenverbindungen ist die Phenylarsinsäure



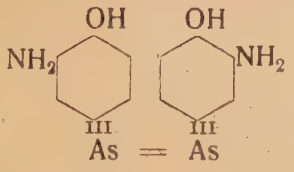
aus welcher durch stufenweise Reduktion Phenylarsinoxyd,



und Arsenobenzol,



entstehen. In den beiden letzteren ist das Arsen 3wertig, wie in der arsenigen Säure. Das Salvarsan leitet sich ab von der Oxyamidophenylarsinsäure, es ist ein Chlorhydrat des Dioxydiamidoarsenobenzols:



Wie steht es nun mit seiner Ausscheidung bezw. Retention bei der jetzt ausschließlich geübten intravenösen Injektion?

Diese Frage ist viel studiert worden. Eine Besprechung der wichtigsten Arbeiten bis zum Jahre 1914 durch Meirowski u. Kretzmer findet sich in den von Jesionek herausgebenen Ergebnissen der Dermatologie Bd. III. Aus neuerer Zeit ist besonders eine Arbeit von Sieburg aus dem Rostocker pharmakologischen Institut zu erwähnen: „Zur Biologie aromatischer Arsenverbindungen" (Ztschr. f. phsiolog. Chemie Bd. 97, Heft 2 u. 3 1916.) Die von den verschiedenen Untersuchern gefundenen Resultate sind recht verschieden, was z. T. wohl in der Ungleichheit der angewendeten chemischen Methoden, z. T. aber sicher auch, wie bei den anorganischen Arsenverbindungen, in der individuell verschiedenen Reaktionsart der Behandelten seine Ursache hat. In den Hauptpunkten, die uns hier interessieren, besteht allerdings eine gewisse Uebereinstimmung.

Danach setzt nach einer intravenösen Salvarsaninjektion die Ausscheidung im Urin sofort ein. Und zwar werden die organischen Bausteine in den ersten 1—3 Tagen (der Hauptteil jedenfalls in den ersten 12—24 Stunden) ziemlich quantitativ ausgeschieden, zum Teil als organische

Arsenverbindungen. Jedenfalls findet in den ersten 1—3 Tagen auch die Hauptausscheidung des Arsens statt, um dann ziemlich steil abzusinken und am Ende der ersten Woche unwägbare Spuren zu erreichen (die sich noch monatelang im Urin finden können). Wieviel von dem Arsen wird nun aber in dieser Zeit ausgeschieden? Das scheint wieder sehr verschieden zu sein. So fand Ullmann[3] bei 5 Ausscheidungskontrollen nach intravenöser Salvarsaninjektion, daß von den Versuchstieren in den ersten 4—5 Tagen nur etwa 14—19 % des Arsens in Harn (und Kot) ausgeschieden wurde. Sieburg fand wesentlich höhere Werte. Er verarbeitete 128 l Harn von Patienten, die zum ersten oder wiederholten Male intravenös Salvarsan in Dosen von 0.1—04 erhalten hatten. Untersucht wurden die Urine des gleichen und folgenden Tages. Im ganzen wurden daraus 1.97 g Arsen gewonnen. Das entspricht 6.26 g Salvarsan und war 42.33 % des zugeführten Arsens. Nehmen wir diesen Befund in Berücksichtigung anderer Untersuchungen einmal als oberen Wert an, so steht jedenfalls fest, daß im allgemeinen weit über die Hälfte des mit dem Salvarsan zugeführten Arsens im Körper zurückbehalten wird, und das sind sehr beträchtliche Mengen. Denn die übliche Dosis III von Neosalvarsan enthält ja schon ungefähr 100 mg Arsen, also etwa 25mal soviel, als in der Maximaldosis Arsenik enthalten ist!

Im strömenden Blute läßt sich Arsen nur kurze Zeit nach der Injektion nachweisen. Die Hauptmenge findet sich einige Tage nach der Injektion in Magen, Darm[4], Leber, Milz und Nieren, auch in der Herz- und Skelett-

3. Arch. f. Dermatol. Bd. 114 (1913).

4. Wie weit dies mit einer Ausscheidung im Darm zusammenhängt, die die meisten Autoren noch zu wenig berücksichtigen, steht noch nicht fest.

muskulatur, in Haut, Knochen und anderen Organen hat man Arsen nachweisen können. Interessant ist, daß man in Geweben ,die sonst nach Salvarsaninjektion arsenfrei bleiben, Arsen gefunden hat, wenn sie spezifisch erkrankt, also spirochaetenhaltig waren. Denn diese Tatsache spricht für die Anschauung seines Entdeckers Ehrlich von der spezifisch-spirillotropen Wirkungsweise des Mittels.

Das Salvarsan ist ja eine „maskierte" Arsenverbindung, welche den Körperzellen nichts schaden soll, während sie von den Krankheitserregern gebunden wird, so daß sich in i h n e n, nach einer Aufspaltung der komplexen Verbindung, dann die eigentliche Arsenwirkung entfalten kann. Diese Bindung tritt beim Salvarsan aber wohl nur innerhalb des Organismus ein, da das Mittel im Reagensglase nicht als Protozoengift auftritt. Genaues über Abbau, Bindung und Wirkungsweise des Salvarsans im Körper wissen wir aber nicht. Was die Elementarwirkung des A r s e n s betrifft, so ist diese ja wahrscheinlich eine katalytische Hemmung lebenswichtiger Prozesse in der Zelle. Da arsenige Säure ein beinahe ebenso starker Oxydationshemmer ist wie die Blausäure, so hat man sich diese Hemmung als eine Sauerstoffablenkung vorgestellt. Zu dieser Vorstellung würden gut die Ergebnisse von Binz und Schulz passen. Sie fanden, daß in protoplasmatischen Geweben Arsensäure und arsenige Säure durch abwechselnde Reduktion und Oxydation ineinander übergehen, und sie glauben, daß die Störung, die dieser Vorgang in der ihn unterhaltenden Zelle hervorruft, die eigentliche Arsenwirkung ist. Faßt man die pharmakologische Wirksamkeit des Salvarsans als Arsenwirkung auf, so wäre seine Wirkung demnach also „in dem beim Abbau restierenden Faktor

$$As_2O_5 \rightleftarrows As_2O_3$$

zu suchen". (Sieburg.) Die Entstehung beider Säuren

aus den Abbaustufen des Präparates läßt sich ja leicht vorstellen. Die Arsensäure könnte man aus Arsinsäure ableiten, die arsenige Säure z. B. aus Arsinoxyd, das durch Hydration ja in ein Derivat der hypotetischen hydrierten

$^{III}As(OH)_3$ übergehen würde:

$$-\overset{III}{As}=O + H_2O = -\overset{III}{As}(OH)_2$$

(Die starke giftige und spirillocide Wirkung verdünnter Arsinoxydlösungen beruht ja wahrscheinlich auf diesem Vorgange.) Wunderbar ist nur die feine Regulation, welche es bewirkt, daß diese Arsenwirkung von den Körperzellen, jedenfalls in einem schädigenden Umfange ferngehalten wird!

In der Untersuchung von Sieburg wurden ungefähr 40 % des Arsens in den ersten Tagen im Urin ausgeschieden, und zwar zu ¾ in organischer Bindung (Arsinsäuren usw.). Wir können daraus folgern, daß 30 % des Salvarsans den Körper wieder verlassen haben, ohne die spezifische Arsenwirkung entfaltet zu haben. Von den übrigen 70 % müssen wir dagegen annehmen, daß es zu einer Trennung zwischen dem Arsen und dem organischen Bestandteil gekommen war, denn die organischen Bestandteile des Salvarsans wurden ja vollständig im Harn ausgeschieden. Wo sind diese 70 % nun geblieben? In der von Sieburg untersuchten Harnmenge war ¼ von den 40 % Arsen in anorganischer ionisierter Form vorhanden (als Arsensäure und arsonige Säure), es wurden also in den ersten Tagen 10 % des Arsens ionisiert ausgeschieden. Sollen wir annehmen, daß diese 10 % durch Absterben der Parasiten frei wurden, daß sie die Träger der spirillociden Wirkung waren? Wo fand weiter die Abspaltung der im

Körper zurückgebliebenen übrigen 60 % Arsen statt, welche bei 0.45 Neosalvarsan doch ungefähr 90 mg Arsenik entsprechen? Wenn auch die Affinität des Salvarsans zu den Spirochaeten größer ist als zu den Organzellen, so müssen doch augenscheinlich auch diese das Mittel aufnehmen und verarbeiten können. Aber auf eine Art und Weise, die ihnen nichts schadet und zu einer Form, in der das Arsen pharmakologisch unwirksam ist, wie wir das schon beim anorganischen Arsen sahen. Für das Salvarsan geht das schon aus der experimentellen Erfahrung hervor, daß seine Schutzwirkung gegen eine Spirilleninfektion 2—3 Tage nach der Injektion erlischt, ferner aus der klinischen Beobachtung, welche uns Rezidive zeigt, trotzdem sich doch große Arsendepots im Körper befinden! Aber w i e wir uns diese Vorgänge vorzustellen haben, wissen wir noch gar nicht, und das ist jedenfalls sicher: Theoretisch sind eigentlich nicht die (seltenen) schädlichen „Nebenwirkungen" des Salvansans wunderbar, sondern vielmehr die Tatsache, daß man vielen Hunderten von Menschen das Mittel injizieren kann, o h n e daß es zu irgend einer Störung durch Abbaustufen desselben kommt! Das müssen wir uns immer vor Augen halten, wenn wir uns jetzt der Besprechung der Salvarsannebenwirkungen zuwenden.

Wir gehen dabei wieder vom Arsen aus. Die schädliche Wirkung großer Arsenikdosen auf den tierischen Arganismus läßt sich im Prinzip ja sehr gut verstehen, wenn man an die oben besprochene Elementarwirkung des Giftes denkt. Wir können uns vorstellen, daß die durch Arsen bewirkte Oxydationshemmung, welche bei kleinen Dosen als förderndes, assimilatorisches Moment wirkt, bei Anwendung großer Dosen zu Hemmung, Erstickung und Degeneration der Zellen führt. K l i n i s c h äußert sich die akute Arsenvergiftung nach anfänglichem Erbrechen in einem choleraähnlichen Zustand, der, von einem Exanthem sowie

nephritischen Symptomen begleitet, in kurzer Zeit unter den Erscheinungen von Herzschwäche und zentraler Lähmung zum Tode führt. In ganz schweren Fällen kann primär durch eine akute Lähmung des Zentralnervensystems der Exitus eintreten (Asphyxia arseniacalis). Die Abduktion zeigt außer einer schweren Enteritis und Nephritis bei protrahiertem Verlauf besonders fettige Degeneration innerer Organe (Leber, Herz, Nieren). Pathogenetisch handelt es sich bei der akuten Arsenvergiftung wahrscheinlich um eine Kapillarlähmung, welche besonders an Darm und Nieren, also im Gebiet des Splanchnicus, zutage tritt. In der durch die Stauung geschwächten Darmschleimhaut kommt es durch die langsam zutage tretende lokale Arsenikwirkung sekundär zu einer schweren haemorrhagischen Enteritis, ebenso kann in den Nieren auf das hyperaemische Stadium eine tubuläre Ausscheidungsnephritis folgen. Anders sind die Erscheinungen bei chronischer Arsenanwendung. Die wichtigste Folge einer durch längere Zeit hindurch fortgesetzten Darreichung kleiner Dosen ist, wie aus klinischer Erfahrung und Tierexperiment hervorgeht, eine Zunahme der assimilatorischen Vorgänge, welche sich in Gewichtszunahme bezw. Wachstumssteigerung äußert. Durch größere Dosen entsteht das Bild der chronischen Arsenvergiftung. Als Vorboten treten gastrointestinale Störungen auf, dann Symptome an den Schleimhäuten (Conjunctivitis, Trockenheit in Nase und Rachen oder zäh-schleimiger Schnupfen, Heiserkeit und Bronchialkatarrh) und an der Haut (Exantheme, Hyperkeratosen an Hohlhand und Fußsohlen sowie die als „Arsenmelanose" bekannten Pigmentierungen). In diesem Stadium kann Ikterus und Leberschwellung auftreten. Weiterhin treten dann Empfindungsstörungen und motorische Paresen (auf dem Boden einer „Polyneuritis arsenicalis" erwachsend) sowie eine Abnahme der psychischen

Leistungsfähigkeit auf. Der Exitus erfolgt schließlich durch allgemeinen Marasmus, dem pathologisch-anatomisch eine fettige Degeneration lebenswichtiger Organe (besonders Leber, Nieren und Herz) entspricht.

Ueber die „Nebenwirkungen" des Salvarsans existiert eine umfangreiche Literatur[5], was bei dem eminenten praktischen Interesse, das diese Frage hat, ja nicht verwunderlich ist. Vom Standpunkt der Praxis kam es ja hauptsächlich darauf an, ob es vielleicht vermeidbare Fehler in der Technik und Art der Anwendung des Mittels waren, die die unerwünschten Nebenerscheinungen hervorriefen. (Wie wir noch sehen werden, hat der Erfolg, den die auf diese Frage gerichteten Bemühungen gehabt haben, gezeigt, daß das bis zu einem gewissen Grade tatsächlich der Fall war.) Von theoretischem Gesichtspunkte aus waren hauptsächlich folgende Möglichkeiten zu erwägen: die nach der Injektion beobachteten Störungen konnten direkt oder indirekt durch das Mittel verursacht sein (entweder durch die komplexe Verbindung oder durch organische Abbaustufen oder durch die Arsenkomponente als solche) oder sie konnten Manifestationen der behandelten Krankheit, sie konten luetischer Natur sein. Wie wir jetzt sagen können, sind die als „Nebenwirkungen des Salvarsans" beschriebenen Erscheinungen jedenfalls nicht einheitlicher Natur.

Kurz nach der Injektion auftretende Zustände von Fieber, Erbrechen und Durchfall, die in seltenen Fällen unter Bewußtseinstrübung (Hirnoedem) zum Tode führten, lassen sich vermeiden, seit man nach dem Vorgange

---

5. Vergl. das Sammelreferat über die Salvarsanfrage von Meirowski und Kretzmer in Jesioneks „Ergebnissen aus d. Gebiet. d. Dermatolog. usw." Bd. III (1914); ferner Luithlen, Therapeut. Monatshefte 1914.

Wechselmanns nur frisch destilliertes Wasser zur Lösung der Salvarsanpräparate verwendet. Man hat sich deswegen vorgestellt, daß die in verunreinigtem Wasser vorhandenen Bakterien oder Bakterienleichen im Sinne von artfremdem Eiweiß eine sonst unbemerkt bleibende Immunitätsreaktion in den Körperzellen auslösen, die ihre Empfindlichkeit gegen Salvarsan (bezw. seine Abbaustufen) erhöht (Gennerich). Es könnte vielleicht auch zum Auftreten atypischer Abbauprodukte kommen, aber welcher Natur diese sind, läßt sich aus dem unbestimmten Bilde der Intoxikation nicht erschließen. Doch haben diese Dinge ja nun, besonders seit der Einbürgerung der neueren in konzentrierter Lösung angewendeten Salvarsanpräparate, an Interesse verloren.

Ganz kann man (oft von gastrischen Erscheinungen begleitete) Fiebersteigerungen nach der Injektion allerdings auch jetzt nicht vermeiden. Da solche Fälle aber fast nur bei florider Sekundärlues beobachtet werden, wo der Körper mit Spirochaeten überschwemmt ist, so faßt man dieses Fieber wohl am besten mit Neisser als ein „Spirochaetenfieber" auf, das durch die Endotoxine der abgetöteten Spirochaeten hervorgerufen wird. Es wäre also ein Analogon zu der (auch oft zusammen mit ihm auftretenden) „Herxheimerschen Reaktion" an der Haut, womit man das Neuauftreten oder die Verstärkung eines luetischen Exanthems unmittelbar nach einer Salvarsaninjektion bezeichnet, denn auch diese Erscheinung hat wahrscheinlich in einer (lokalen) Endotoxinanhäufung ihre Ursache.

Etwas ganz anderes sind die sogen. „Salvarsanexantheme", welche sich durch ihren polymorphen Charakter (masern- und scharlachartig, erythematös, urticanell) schon als Arzeneiexantheme ausweisen. Man hat unterscheiden wollen zwischen den in den ersten drei Tagen nach einer Injektion auftretenden „Frühexanthemen" und solchen, welche erst nach einer Woche und länger auftraten („Spät-

exantheme"). Letztere wurden besonders nach intramuskulärer bezw. subcutaner Injektion beobachtet und waren häufig von hohem Fieber begleitet. Da es bei dieser Applikationsart regelmäßig zur Infiltratbildung und oft zu Nekrosen kam, so hat man versucht, die ganze Erscheinung als eine Ueberempfindlichkeitsreaktion gegen eiweißartige Zerfallsprodukte, also im Sinne einer „Serumkrankheit", zu erklären. Die in den ersten Tagen nach der Injektion auftretenden Exantheme werden dagegen von den meisten Autoren als Arzeneiexantheme, und zwar als Arsenexantheme aufgefaßt. Eine wichtige Stütze für diese Annahme sind Fälle, wie der von Pürkhauer[6] veröffentlichte (welcher übrigens gleichzeitig beweist, daß die pathogenetische Trennung zwischen Früh- und Spätexanthemen eine künstliche ist und daß jedenfalls bei beiden das Arsen als ätiologisches Moment mitwirkt): Bei einem Patienten, welcher am 7., 14., 21., 28. III., 4. und 8. IV. je 0.3 Altsalvarsan intravenös erhalten hatte, begann am 13. IV. die Ausbildung einer von hohem Fieber begleiteten universellen Erythrodermie. Mit deren Abheilung traten dann eine graubraune fleckweise Pigmentierung (Melanose) sowie hyperkeratotische Veränderungen an Handtellern und Fußsohlen auf, welche noch nach Monaten nachweisbar waren. Beides doch Erscheinungen, welche wir als charakteristische Symptome der Arsenintoxikation kennen gelernt haben! Die praktische Bedeutung der Salvarsanexantheme ist ja nicht groß, da man in der Regel 2—3 Wochen nach dem Abklingen der Symptome die Salvarsanbehandlung fortsetzen kann, ohne ihr Wiedererscheinen befürchten zu müssen[7].

Wichtiger als diese vasomotorischen Erscheinungen an

---

6. Münch. med. Wochenschr. 1917 Nr. 30.

7. Vergl. Gutmann, Dermatol. Zeitschr. Bd. 25, Heft 6, 1916.

der Haut sind nach Salvarsaninjektion beobachtete Störungen der ganzen Blutverteilung sowie Erscheinungen am Herzen selber. Es handelt sich um Tachykardieen, stenokardische Zustände und Pulsirregularitäten, ferner um Steigerungen oder Senkungen des Blutdrucks. Daß auch für letztere eine kardiale Genese in Frage käme, zeigen Fälle, wo nach Salvarsananwendung vorübergehend Herzerweiterung auftrat. Alle diese Erscheinungen wurden auch im Tierexperiment beobachtet, wenn große Dosen Salvarsan gegeben wurden. Wenn sie auch nach „therapeutischen" Dosen auftreten, muß man wohl eine besondere Empfindlichkeit der Kreislauforgane gegen das Mittel annehmen. Dem entspricht es, wenn ernstere Störungen nach Salvarsaninjektionen gerade bei Herzkranken beobachtet wurden.

Auch für die bedrohlichste nach Salvarsananwendung beobachtete Komplikation, die Encephalitis haemorrhagica acuta, muß man wahrscheinlich einen (latenten) Krankheitszustand des beteiligten Organs, in diesem Falle der Hirnkapillaren, annehmen. Es sind das Fälle, die unter Trübung des Sensoriums, Erbrechen, Stuhlabgang, Krämpfen und Pupillenstarre meist durch Kollaps zum Exitus kommen. Ehrlich hat diese Fälle im Sinne einer Herxheimerschen Reaktion deuten wollen, was ja bei der Häufigkeit einer latenten meningealen Frühinfektion an sich möglich wäre. Dem steht aber entgegen, daß die Encephalitis nach einer mehrtägigen Inkubation aufzutreten pflegt, während die Herxheimersche Reaktion in den ersten 24 Stunden nach der Injektion auftritt, ferner der Umstand, daß Patienten mit seronegativem Primäraffekt, ja sogar Nichtluetiker an Encephalitis erkrankt sind. Deswegen sehen die meisten Autoren in der akuten haemorrhagischen Encephalitis eine echte Salvarsanschädigung. Wahrscheinlich beruht sie auf einer Arsenwirkung. Denn erstens ist

die Kapillaraffinität ja überhaupt für das Arsen charakteristisch, und zweitens tritt die Hirnstörung ja zu einer Zeit auf, wo normalerweise wenigstens die organischen Bestandteile des Mittels schon ausgeschieden sind. Eine Ausscheidungsinsuffizienz im Sinne von Wechselmanns „nephrogener Hypothese" anzunehmen, geht jedenfalls für die Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle nicht an. Auch im Tierexperiment hat man analoge Erscheinungen nach großen Salvarsandosen beobachtet, nach kleinen, wie sie den therapeutsichen entsprechen, nur, wenn das Gefäßsystem der Tiere geschädigt war. Dem entsprechen die interessanten Beobachtungen Schmorls, der bei einigen zur Sektion gekommenen Fällen von Encephalitis haemorrhagica acuta Kapillarwände und -endothelien des Gehirns fettig degeneriert fand.

Treten bedrohliche cerebrale Störungen in den ersten 24 Stunden nach einer Salvarsaninjektion bei einem Patienten mit Hirnlues auf, so wird man diese natürlich mit Ehrlich auf eine Art von Herxheimerscher Reaktion zurückführen. Dasselbe gilt wahrscheinlich für harmlosere Erscheinungen, vorübergehende Störungen im Bereiche von Hirnnerven, wobei man annimmt, daß diese Nervenstämme latent syphilitisch infiziert waren. Verwickelter liegen die Verhältnisse, wenn solche Störungen einige Wochen oder gar Monate nach der letzten Salvarsaninjektion auftreten. Man hat solche „Neurorezidive" bis jetzt nur bei Luetikern beobachtet, und deswegen herrscht über ihre luetische Natur auch Uebereinstimmung. Die Meinungsverschiedenheiten beziehen sich nur auf die Rolle des Salvarsans. Nach Ehrlich würde durch eine (ungenügende) Salvarsanbehandlung eine „Sterilisatio fere absoluta" erzielt, infolgedessen sänke die natürliche Immunität, und in den Hirnnervenstämmen zurückgebliebene Spirochaeten fänden infolgedessen günstige Bedingungen zu neuer Vermehrung, so daß sie ein

„Monorecidiv" hervorriefen. Nach anderen Autoren handelt es sich dagegen um eine frische Erkrankung des durch Salvarsan geschädigten Nervensystems. Finger stellt sich dies z. B. so vor, daß das Salvarsan als Arsenverbindung die Hirngefäße schädigt, so daß sich in ihnen eine luetische Arteriitis entwickelt. Als Folge von dieser entstände dann eine Lues cerebri mit Affektion der Hirnnerven. Die Tatsache, daß auch nach reiner Hg-Behandlung Neurorezidive beobachtet worden sind, ferner der Umstand, daß sie sehr selten nach intensiver, meist dagegen nach ugnenügender Salvarsanbehandlung auftreten, und daß sie durch Salvarsan zum Verschwinden gebracht werden können, spricht aber sehr gegen eine toxische Komponente bei ihrer Entstehung. Andererseits werden Fälle, wo trotz ergiebigster kombinierter Behandlung Neurorezidive auftreten, durch die Ehrlichsche Theorie kaum genügend erklärt. Ganz spruchreif ist die Frage also noch nicht.

Daß auch die Nieren, das Hauptausscheidungsorgan des Mittels, in manchen Fällen durch das Salvarsan in Mitleidenschaft gezogen werden, ist ja nicht wunderbar. Meist handelt es sich um eine bedeutungslose, in 2—3 Wochen abklingende Albuminurie, in seltenen Fällen entwickelt sich eine haemorrhagische Nephritis. Wieweit manche der Albuminurieen auf eine spezifische Herdreaktion zurückgeführt werden können, steht noch dahin[8]. Im allgemeinen werden Albuminurieen auf luetischer Basis durch Salvarsan günstig beeinflußt. Dagegen können chronische Nierenerkrankungen von verhängnisvoller Bedeutung werden, wenn sie die normale Ausscheidung des Mittels verhindern.

Ueberblicken wir die bisher besprochenen „Nebenerscheinungen" des Salvarsans, so sind sie vermeidbar bzw.

8. Vergl. Citron, Med. Klinik 1919, Heft 4.

sehr selten geworden, seitdem man den „Wasserfehler" vermeidet, seitdem man durch die intravenöse Methode für eine gleichmäßige Resorption und Ausscheidung des Mittels sorgt, seitdem man durch Verringerung der höchsten Einzeldosis auf 0.3—0.4 (Altsalvarsan) und Verlängerung der Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen auf etwa 5—7 Tage die Anpassungskraft des Körpers schont, seitdem man bei florider Sekundärlues und Lues cerebri durch Vorbehandlung mit Quecksilber und Anfangsbehandlung mit kleinen Salvarsandosen gefährliche „Herxheimersche Reaktionen" vermeidet, seitdem man endlich das Mittel bei Nierenkranken gar nicht, bei Herz- und Gefäßkranken höchstens in kleinen Dosen anwendet. Von den auch jetzt nicht immer ganz vermeidbaren Nebenerscheinungen sind luetischer Natur das Spirochaetenfieber, die Herxheimersche Reaktion der Haut und die ihr entsprechenden Frühstörungen im Bereiche der Hirnnerven sowie die als „Neurorezidive" bekannten an ihnen auftretenden Spätstörungen. Durch das Salvarsan können verursacht werden Exantheme, Nierenstörungen, Herzstörungen und Blutdruckschwankungen sowie die sehr seltene Encephalitis haemorrhagica acuta. Die Frage, ob es sich bei diesen Störungen nun um Arsenwirkungen handelt, muß man für die Herzerscheinungen und Blutdruckschwankungen wohl noch offen lassen, für die Nierenstörungen kann man sie wahrscheinlich, für die Exantheme und für die Encephalitis ziemlich bestimmt bejahen. Eine weitere Nebenwirkung des Salvarsans wollen wir hier übrigens noch nachtragen, weil sie sicher auf der Arsenwirkung beruht: wir meinen die so häufig im Verlaufe einer Salvarsankur beobachteten beträchtlichen Gewichtssteigerungen der Patienten! Warum das Salvarsan im einzelnen Falle die besprochenen Nebenerscheinungen hervorruft (während es doch im allgemeinen ohne jede Be-

lästigung vertragen wird), ob hier Ausscheidungs- oder Abbauanomalieen oder Arsenidiosynkrasieen vorliegen, wissen wir leider noch gar nicht.

Wir wenden uns nun der Frage des „Salvarsanikterus" zu. Spricht die klinische Erfahrung überhaupt für einen Zusammenhang zwischen Ikterus und Salvarsan, wie wir ihn in unserem Falle zur Diskussion stellten?

Die Entscheidung dieser Frage wird dadurch erschwert, daß das Salvarsan fast nur bei Luetikern angewandt wird. Nun sahen wir aber schon, daß Ikterus und akute gelbe Leberatrophie auch als spezifische Erkrankungen auf dem Boden der Frühlues vorkommen. Man muß deshalb für die Frage des Salvarsanikterus alle diejenigen Fälle ausscheiden, wo diese Symptome nach Salvarsananwendung bei seropositiver Frühlues vorkommen und entweder als spezifische Herdreaktionen (durch das Salvarsan „provoziert") oder als Rezidive nach ungenügender Salvarsanbehandlung aufgefaßt werden können.

Diese letzteren gehören zu der Gruppe des sogen. „Spätikterus nach Salvarsan". Diesen Begriff hat man erst aufgestellt, seit sich in der zweiten Hälfte des Weltkrieges an manchen Orten Deutschlands die Fälle häuften, wo Patienten etwa 1—6 Monate nach einer Salvarsankur an einem meist gutartig verlaufenden Ikterus erkrankten. Zuerst haben Rehder und Beckmann auf diese Tatsache aufmarksam gemacht (Ztschr. f. klin. Medizin, Bd. 84, Heft 3 und 4, 1916). Nach ihnen haben sich auch andere Autoren mit diesem Problem beschäftigt, in neuerer Zeit besonders Pulvermacher in zwei Arbeiten aus der Universitäts-Hautklinik in Berlin (Dermatolog. Ztschr. Bd. 24, Heft 11, 1917, und Bd. 26, Heft 4, 1919). Auf Grund dieser Untersuchungen kann man schon jetzt sagen, daß die Bezeichnung „Spätikterus nach Salvarsan" höchstens als ein (praktischen Bedürfnissen Rechnung tragender) Sammelname

Berechtigung hat, daß ihm aber keine einheitliche Krankheit zugrunde liegt. Die Beobachtung hat nämlich gezeigt, daß im Verlaufe des Krieges Magen- und Darmstörungen sowie Neigung zu Ikterus eine allgemeine Zunahme erfahren haben, was wahrscheinlich mit der qualitativ und oft auch quantitativ unzureichenden, schlackenreichen Ernährung zusammenhängt. Wenn also längere Zeit nach Salvarsangebrauch ein Ikterus auftritt, so kann im Prinzip ja sowohl ein luetischer als auch ein „katarrhalischer" als auch ein „Salvarsanikterus" vorliegen, der auf Grund der allgemein gesteigerten Krankheitsbereitschaft entstanden ist. Einen Ikterus syphiliticus wird man annehmen, wenn es sich um eine Frühlues handelt, und wenn gleichzeitig andere luetische Symptome auftreten, zum mindesten müßte die Seroreaktion positiv sein. Schwieriger ist es, wenn es sich um eine tertiäre Lues, eine seronegative Lues latens oder gar um eine nicht luetische Krankheit (Malaria usw.) handelt. Diesen Fällen kann überhaupt nur eine konditionale Betrachtungsweise gerecht werden. Man hat nicht zu wählen zwischen der Alternative: „Salvarsanikterus oder katarrhalischer Ikterus", sondern es handelt sich vielmehr um die Frage, ob es wahrscheinlich ist, daß die absolvierte Salvarsankur (bzw. das im Körper zurückgebliebene Arsen) durch eine Schädigung der Leberzellen als ursächliches Moment bei der Entstehung des Ikterus mit gewirkt hat. Die Stellungnahme zu dieser Frage wird aber ganz davon abhängen, ob es jemand als erwiesen betrachtet, daß das Salvarsan überhaupt die Fähigkeit hat, das Leberparenchym zu schädigen.

In dieser Hinsicht ist die Tatsache, daß in einer großen Anzahl von Fällen nach Salvarsaninjektion eine vorübergehende Urobilinurie auftritt, von Interesse. Diese Tatsache wurde nach ihrer Entdeckung durch Micheli und Quarelli von verschiedenen Autoren bestätigt. In neuerer

Zeit ist sie von Kirsch näher studiert worden (Wien. klin. Wochenschr. 1916, Heft 39). Es handelte sich bei seinen Untersuchungen um intravenöse Neosalvarsaninjektionen. Bei den Patienten, welche überhaupt Urobilinurie zeigten, trat sie auch nach j e d e r Injektion auf. Die Dauer betrug 24—28 Stunden. Interessant ist, daß die lebergefährdeten Sekundärluetiker weniger zu Urobilinurie neigten als die Tabiker und Paralytiker, obgleich sie doch größere Dosen erhielten als diese. Ueber die Deutung der Urobilinurie wird noch zu sprechen sein. Jedenfalls ist sie ein häufiges Vorkommnis. Demgegenüber sind k l i n i s c h zum Ausdruck kommende Leberstörungen, welche durch ihr Auftreten unmittelbar oder wenigstens in den ersten Wochen nach einer Salvarsaninjektion ihren Zusammenhang mit der Injektion des Mittels wahrscheinlich machen, sehr selten. Meist handelt es sich um schwere Erkrankungen, doch sind auch einige leichte Ikterusfälle beschrieben worden. Besonders beweisend für einen Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und Salvarsan sind Fälle, wo dem Auftreten des Ikterus ein Salvarsanexanthem vorausgeht. Goldenberg und Kaliski haben über einen solchen Fall berichtet, bei welchem der Ikterus fünf Tage nach einer zweiten Salvarsaninjektion auftrat. Ebenso wahrscheinlich ist ein solcher Zusammenhang in dem Fall von Stümpke und Brückmann (Berl. klin. Wochenschr. 1912, Heft 7). Ein Patient mit Primäraffekt und negativer Seroreaktion erhielt 0.6 Salvarsan. Noch an demselben Abend trat ein fieberhafter Ikterus auf, der am nächsten Tage noch deutlicher wurde. Leber druckschmerzhaft. Nach 2 Tagen ist der Ikterus abgeklungen. Vier Tage später erhält der Patient noch einmal 0.6 Salvarsan: wieder tritt am nächsten Tage ein Ikterus auf, der auch in zwei Tagen zurückgeht. Um eine schwere Leberschädigung handelte es sich dagegen in einem von Ehlers und Börkensen mitgeteilten Falle: Ein

Paralytiker, welcher 0.5 Salvarsan intramuskulär erhalten hatte, starb fünf Tage nach der Injektion unter den Zeichen von Herzschwäche. Die Obduktion zeigte aus der fettigen Degeneration von Herz und Nieren eine solche der Leber. Martius gab einem Tertiärluetiker 0.6 Salvarsan intramuskulär. Nach der Injektion stellte sich ein progressiver Schwächezustand, verbunden mit völliger Appetitlosigkeit, bei dem Patienten ein. Am 15. Tage Auftreten eines haemorhagischen Pemphigus und Exitus. Die Sektion deckte eine parenchymatöse Nierendegeneration sowie eine fettig-atrophische Leberdegeneration auf. Auch Fälle von echter akuter gelber Leberatrophie sind nach Salvarsananwendung beschrieben worden. So berichtet B. Fischer[9] von einem Patienten mit seropositiver Sekundärlues, welcher am 25. III. 0.4, am 31. III. 0.5 Salvarsan erhielt. Am 2. IV. erkrankte er an einem Ikterus gravis, welcher in zwei Tagen tödlich verlief. Bei der Obduktion fand sich eine akute Nierendegeneration sowie eine akute gelbe Leberatrophie. Halbey behandelte einen Patienten mit Primäraffekt mit Salvarsan. Die noch negative Seroreaktion schlug auf „Provokation" um, nach Beendigung der Kur war sie wieder negativ. Er erhielt am 23. I. 0.3, am 28. I. sowie am 3., 8., 14. und 21. XII. je 0.4 Salvarsan (im ganzen 2.3). 3 Wochen nach der letzten Injektion Auftreten eines Ikterus gravis, der in 10 Tagen ad exitum führte. Andere Fälle von akuter gelber Leberatrophie nach Salvarsangebrauch, so die von Rille (Münch. med. Wochenschr. 1911, Heft 11), Lane (Brit. medic. Journ. vom 23. Sept. 1911), Severin und Heinrichsdorff (Ztschr. f. klin. Medizin Bd. 76, 1912) wollen wir hier nicht anführen, weil es immerhin möglich ist, sie auch als luetisch aufzufassen.

Wie haben wir nun die angeführten Beobachtungen zu deuten?

---

9. Deutsche med. Wochenschr. 1915, Heft 31—33.

Spricht die Urobilinurie für eine Leberschädigung? Die Urobilinkörper sind bekanntlich enterogenen Ursprungs. Sie entstehen im Darm durch Reduktion aus dem Gallenfarbstoff (Bilirubin), werden resorbiert und mit dem Pfortaderblut der Leber wieder zugeführt (Kreislauf der Galle) Unter normalen Verhältnissen werden sie von der Leber quantitativ wieder aufgenommen, so daß der große Kreislauf frei von Urobilin bleibt. Ist die Leistungsfähigkeit der Leber jedoch irgendwie herabgesetzt, so läßt sie Urobilin vorbeipassieren, es kommt zu Urobilinaemie und Urobilinurie. Die Urobilinurie ist daher ein feines Reagenz für den Funktionszustand der Leber. Manche Autoren führen nun die Salvarsanurobilinurie auf eine durch das Mittel verursachte anfängliche Haemolyse zurück. Dann müßte man sich den Zusammenhang so vorstellen, daß die Nichtresorption des Urobilins in der Leber in ihrer übermäßigen materiellen und funktionellen Inanspruchnahme bei der Blutfarbstoffverarbeitung zu Galle ihre Ursache hätte. Bei dieser Auffassung würde die Salvarsanurobilinurie als Symptom einer hepatotoxischen Wirkung des Salvarsans wegfallen und also auch keinen theoretischen Wert für das Verständnis der klinischen Leberstörungen nach Anwendung des Mittels haben. Denn die Ikterusfälle etwa als „pleiochrome" mit der Haemolyse in Verbindung zu bringen, wäre in der Mehrzahl der Fälle schon wegen der mehrtägigen Latenzzeit zwischen Salvarsaninjektion und Auftreten des Ikterus unmöglich, ganz abgesehen davon, daß eine Pleiochromie (bzw. Polycholie) allein überhaupt nicht genügt, um das Zustandekommen eines Ikterus zu erklären. Die Angabe der verschiedenen Autoren über den Einfluß des Salvarsans auf das Blutbild lauten aber überhaupt noch zu widerspruchsvoll, um die Urobilinurie ohne weiteres auf eine Haemolyse zurückführen zu können. Denn manche haben überhaupt keine Veränderung der Erythro-

cytenzahl, einige sogar eine Vermehrung der Erythrocyten im Anschluß an die Injektion festgestellt. Nun könnte es ja sein, daß hier eben individuelle Unterschiede vorlägen, und daß die Urobilinuriker eben diejenigen wären, bei denen es zu einem Erythrocyten z e r f a l l käme. Eine von Kirsch vorgenommene Stichprobe hat dies aber n i c h t bestätigt. Auf jeden Fall müßte die Frage also noch einmal an einem größeren Material geprüft werden, und zwar hätten dann der Zählung der roten Blutkörperchen Untersuchungen des Urins auf Urobilinkörper und Stuhlbeobachtungen parallel zu gehen.

Nicht abweisen läßt sich die Annahme einer hepatotoxischen Wirkung des Salvarsans für Fälle, wie den von Ehlers und Börkensen und den von Martins. Die Leberveränderungen traten klinisch im Anschluß an die Salvarsananwendung zutage, eine andere Ursache für sie fehlte, ihr Chrakter entsprach durchaus den Befunden bei der subakuten Arsenvergiftung, mit welcher auch die Krankheitsdauer übereinstimmte. Wenn manche Autoren großen Wert noch auf den Arsennachweis in der Leber legen, so ist dazu zu bemerken, daß hier nur der (unwahrscheinliche) negative Befund etwas beweisen würde, wenigstens, wenn man sich begnügt, das Arsen als solches nachzuweisen, ohne den Charakter der vorhandenen Arsenverbindungen zu studieren. Denn daß die Leber nach Arsen, bzw. Salvarsangebrauch beträchtliche Mengen Arsen enthält, entspricht ja, wie wir sahen, ganz der Norm.

Auch in dem mitgeteilten Fall von B. Fischer erscheint uns (entgegen der Meinung des Autors) ein Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und Salvarsan unabweisbar, und dasselbe möchten wir für den Patienten von Halbey behaupten. W i e dieser Zusammenhang zu verstehen ist, bleibt allerdings ein Problem. Wenn B. Fischer darauf hinweist, daß es weder klinisch noch experimentell

bewiesen sei, daß Salvarsan allein eine akute gelbe Leberatrophie verursachen könne, so möchten wir demgegenüber darauf hinweisen, daß wir sehr viele klinische Zusammenhänge nicht beweisen können, mit denen wir aber doch praktisch und theoretisch durchaus rechnen. Richtig ist — und dieser Umstand erscheint uns wichtiger —, daß die akute gelbe Leberatrophie nicht eigentlich zum Bilde der Arsenintoikation gehört. Dagegen kommt sie, wie wir sahen, auf dem Boden der Frühlues vor. Es liegt deshalb nahe, bei den Fällen von akuter Leberatrophie bei Luetikern nach Salvarsangebrauch, welche nicht als eigentlich luetisch aufgefaßt werden können, an eine kumulative Schädigung zu denken. Welchen von beiden Faktoren man dabei in den Vordergrund stellen will — die Arsenwirkung oder das Luesvirus —, bliebe dabei bis zu einem gewissen Grade gleichgültig und mag auch im einzelnen Falle verschieden sein[10].

Auch bei den leichteren Ikterusfällen nach Salvarsan ist der Gedanke an eine kombinierte Schädigung nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Ikterus kann allerdings, wie wir sahen, bei Arsenvergiftungen von längerer Dauer auftreten, andererseits ist aber Ikterus nach Salvarsan (wenn wir vom „Spätikterus" absehen) bis jetzt nur bei Luetikern beobachtet worden.

Dieser Umstand verleiht unserem Fall eine gewisse Bedeutung. Daß der Ikterus mit den zwei Neosalvarsaninjektionen zusammenhing, ist sicher die wahrscheinlichste Annahme. Würde die Zukunft unseren Glauben bestätigen, daß bei dem Patienten keine Lues vorliegt, so wäre damit

10. Der bekannte Fall von Umber, der eine luetische akute Leberatrophie durch eine Salvarsaninjektion heilte, steht zu unserer Meinung in keinem Widerspruch. Man muß eben annehmen, daß in diesem Fall keine besondere Arsenempfindlichkeit der Leber bestand.

bewiesen, daß auch das Salvarsan allein einen Ikterus hervorrufen kann. Zweifellos gehört dazu eine besondere Disposition, eine besondere Empfindlichkeit der Leber. Denn diese ist im allgemeinen, wie wir sahen, ja gerade befähigt, große Arsenmengen in pharmakologisch unwirksamer Form zu binden, im Blute kreisende ionisierte Arsenverbindungen also gewissermaßen zu entgiften. Andererseits läßt es sich aber gerade gut verstehen, daß solch eine spezialisierte Funktion einmal weniger gut ausgebildet sein kann und dann bei starker Inanspruchnahme versagt. Daß es dann gerade sehr leicht zu einer Leberschädigung, zu einem Ikterus, kommen muß, liegt auf der Hand.

Literatur

Außer den im Text verzeichneten Arbeiten wurden noch folgende Werke zu Rate gezogen:

Meyer und **Gottlieb**, Experimentelle Pharmakologie (3. Aufl.).

E. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie (2. Aufl.).

Krehl, Pathologische Physiologie (7. Aufl.).

Pathologische Anatomie, herausgeg. von Aschoff, Bd. II (3. Aufl.).

Mehring-Krehl, Lehrbuch der inneren Medizin (8. Aufl.).

F. Fischler, Physiologie und Pathologie der Leber (1916).

Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von Riecke (3. Aufl.).

Ebstein, Die Lebersyphilis (im Handbuch d. Geschlechtskrankh., herausgeg. von Finger, Judassohn usw.).

Lebenslauf

Am 28. Januar 1891 wurde ich, Joachim Ferdinand Brock, evangelischer Konfession, als Sohn des Bankiers Georg Brock und seiner Frau Ilse, geb. Moore, zu Berlin geboren. Ich besuchte hier die Vorschule des Falk-Realgymasiums, dann das Joachimstalsche Gymnasium, das ich Ostern 1909 mit dem Reifezeugnis verließ. Danach studierte ich Medizin, und zwar der Reihe nach auf den Universitäten Freiburg i. Br., Berlin, München, Freiburg i. Br., Berlin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich nach 5 Semestern im Herbst 1911 zu Berlin, die ärztliche Notprüfung ebenda nach 11 Semestern am 3. August 1914 nach erfolgter Mobilmachung und erwarb dadurch die Approbation als Arzt (19. VIII. 1914). Am 14. August 1914 trat ich als Kriegsfreiwilliger in das 1. Garde-Dragoner-Regiment ein, wurde am 1. September zum Unterarzt befördert und als solcher im Gefangenenlager bei Wünsdorf beschäftigt. Am 14. Dezember 1914 wurde ich als Arzt einer Eisenbahn-Baukompagnie mobil und blieb von da ab im Felde bis zu meiner am 4. November 1918 bei Landrecis erfolgten Gefangennahme (das letzte Jahr war ich bei 2 Feldlazaretten und einer Sanitätskompagnie). Die Gefangenschaft verbrachte ich in England, im Lager Redmires bei Sheffield. Am 8. Februar 1919 kehrte ich nach Deutschland zurück, wurde am 15. Februar aus dem Heeresdienst entlassen und dem Bezirkskommando V Berlin zur Kontrolle überwiesen. Ich bekleide den Rang eines Oberarztes d. R. Seit Anfang März bin ich an der Universitäts-Hautpoliklinik beschäftigt.